

اثر پیریتینون زینک در پایه نرم کننده در درمان پسوریازیس

دکتر گیتی صادقیان^{۱*}، هنگامه ضیایی^{**}، دکتر محمد علی نیلفروش زاده^{**}

^{*}متخصص پوست، مرکز تحقیقات پوست و سالک صدفیه طاهره^(س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ^{**}دانشجوی پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ^{**}دانشیار گروه پوست - مرکز تحقیقات پوست و سالک صدفیه طاهره - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

تاریخ دریافت: ۸۷/۸/۱۳ تاریخ تایید: ۸۷/۱۱/۱۰

چکیده:

زمینه و هدف: پسوریازیس یک بیماری مزمن التهابی شایع پوست است که به بسیاری از روش های درمانی مقاوم می باشد. این مطالعه با هدف بررسی اثر فرمولاسیون موضعی پیریتینون زینک در پایه نرم کننده در مقایسه با پایه نرم کننده به تنهایی در درمان پسوریازیس انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور بیماران مبتلا به پسوریازیس با گرفتاری کمتر از ۱۰٪ سطح پوست به روش در دسترس انتخاب و بطور تصادفی به دو گروه، آزمون و کنترل تقسیم شدند. گروه آزمون با کرم ۰/۲۵٪ پیریتینون زینک در پایه نرم کننده و گروه کنترل با پایه نرم کننده به تنهایی روزانه دو بار به مدت ۳ ماه درمان و پیگیری شدند. قبل و بعد از درمان شدت ایندوراسیون، اریتم و پوسته ریزی بر اساس PASI score (Psoriasis Area Severity Index) محاسبه گردید. اطلاعات به دست آمده بین دو گروه با کمک آزمون آماری t مستقل و t زوجی مقایسه گردید.

یافته ها: PASI score قبل و بعد از درمان در گروه آزمون $3/4 \pm 1/8$ و $0/9 \pm 1/3$ (P<0/01) و در گروه کنترل $4/3 \pm 2$ و $3/9 \pm 1/3$ (P>0/05) بود. میانگین کاهش PASI score در گروه آزمون و کنترل به ترتیب $0/4 \pm 0/1$ و $2/4 \pm 2$ بود (P<0/01).

نتیجه گیری: فرمولاسیون موضعی پیریتینون زینک در پایه نرم کننده می تواند به عنوان یک درمان موضعی و موثر در پسوریازیس بکار رود.

واژه های کلیدی: پسوریازیس، پیریتینون زینک، نرم کننده.

مقدمه:

هستند که توسط FDA برای درمان پسوریازیس مورد تایید قرار گرفته اند ولی این داروها به طور مستقیم یا غیر مستقیم باعث مهار سلول های T و ساپرس سیستم ایمنی بدن شده و بیمار مستعد به گرفتاری با عفونت های ثانویه می شود. از طرف دیگر روش استفاده آنها تزریقی و یا به صورت انفوزیون است و هر جلسه درمانی ممکن است چند ساعت طول بکشد و همچنین از نظر قیمت بسیار گران هستند (۵). با توجه به خواص آنتی پرولیفراتیو ترکیب پیریتینون زینک که یکی از درمان های اصلی شوره سر می باشد و بعضی معتقدند که سبورئیک درماتیت و پسوریازیس در انتهای یک

پسوریازیس یک بیماری مزمن التهابی پوست است که در حدود ۲ درصد از جمعیت دنیا را گرفتار می کند و دوره بیماری همراه با بهبودی و عود می باشد (۱). درمان های موضعی رایج این بیماری شامل پمادهای استروئیدی، آترال، کلسی پوتریول و کراتولیتیک ها و همچنین استفاده از فوتوتراپی، فتوکیموتراپی (UVB, PUVA) و قطران می باشند (۲، ۳، ۴). از طرفی درمان های سیستمیک شامل متوترکسات، هیدروکسی اوره، ترکیبات رتینوئید و سیکلوسپورین دارای عوارض قابل توجه می باشند (۳، ۴). از درمان های جدید شامل داروهای بیولوژیکی مثل Remicade و Amevivr، Enbrel، Humira، Raptiva

^۱نویسنده مسئول: اصفهان - خیابان خرم - مجتمع مراکز تحقیقاتی صدفیه طاهره^(س) - طبقه سوم - مرکز تحقیقات بیماریهای پوستی و سالک - تلفن: ۰۳۱۱-۳۳۷۳۷۳۶، E-mail: sadeghian@sdlrc.mui.ac.ir

طیف قرار دارند و در یک گزارش استفاده این ترکیب در بیمار مبتلا به پسوریازیس نتایج خوبی به همراه داشته است. در این گزارش آمده است بیمار که مردی ۳۹ ساله با سابقه پلاک روی هر دو آرنج بوده، ضایعه آرنج چپ وی با اسپری پیریتینون زینک در پایه ایزوپروپیل میرستات روزانه دو بار درمان شده و ضایعه آرنج راست به عنوان کنترل مورد بررسی قرار گرفته است. پس از سه هفته پلاک پسوریازیس روی آرنج چپ کاملاً پاک شده بود در حالی که سمت راست بدون تغییر باقی مانده بود (۱). پیریتینون زینک دارای خواص آنتی پرولیفراتیو از طریق تنظیم نسخه برداری (۱) و دارای خاصیت آنتی میکروبیال از طریق مهار سنتز ATP در باکتری ها و اثر ضد مخمری از طریق مهار پمپ پروتون و انتقال مواد از غشا می باشد (۶). بطور کلی با توجه به نیاز طولانی مدت به درمان در بیماران پسوریازیس و وجود عوارض در درمان های سیستمیک و نیز از طرفی در برداشتن هزینه و تجهیزات در انجام درمان هایی نظیر فتوترابی و فتوکیموتراپی بیماران استفاده از داروهای موضعی موثر و کم خطر را ترجیح می دهند. لذا این مطالعه با هدف اثر پیریتینون زینک موضعی در پایه نرم کننده با نرم کننده به تنهایی در پسوریازیس در یک آزمون بالینی بررسی گردیده است.

روش بررسی:

این مطالعه از نوع کار آزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بود که در مرکز تحقیقات بیماری های پوستی و سالک انجام شد. پس از کسب موافقت کمیته اخلاق دانشگاه تعداد ۶۰ نفر از بیماران مراجعه کننده مبتلا به پسوریازیس از هر دو جنس و گروه های سنی مختلف به صورت در دسترس انتخاب شدند. این بیماران دارای ضایعات پلاک پسوریازیس و با گرفتاری کمتر از ۱۰ درصد سطح بدن بودند و تحت درمان با داروهای موضعی و نیز سیستمیک در چهار هفته قبل از ورود به مطالعه نبوده و همچنین سابقه مصرف داروهای

دیگر از جمله داروهای تشدید کننده پسوریازیس مثل بتا بلوکرها وجود نداشت. بیماران زیر ۵ سال، خانم های حامله، افراد دارای فرم های شدید پسوریازیس از قبیل پسوریازیس پوستولار، پالمو پلانتر، اریترودرمیک و موارد ژنرالیزه دیگر پسوریازیس و همچنین وجود ضایعات روی سر و صورت وارد مطالعه نمی گردیدند. پس از گرفتن رضایت نامه، بیماران بطور تصادفی به دو گروه آزمون و کنترل تقسیم شدند گروه آزمون تحت درمان با کرم پیریتینون زینک و گروه کنترل با کرم نرم کننده درمان شدند.

تهیه فرمولاسیون مورد آزمون در دانشکده داروسازی اصفهان صورت گرفت و عبارت بود از ترکیب مورد آزمون که شامل پیریتینون زینک ۰/۲۵ درصد در پایه نرم کننده که حاوی روغن زیتون ۸ درصد سوربیتان ایزواسترات ۱ درصد، پروپیلن گلیکول ۵ درصد و آب تا ۱۰۰ درصد بود و دارو نما که حاوی کلیه ترکیب فوق بجز پیریتینون زینک بود.

هر دو دارو در شکل یکسان و در تیوب های کاملاً مشابه تهیه و کد گذاری گردید. بیمار و پزشک هر دو از نوع داروی بکار رفته بی اطلاع بودند. قبل از شروع درمان برای بیماران پرسشنامه ای تهیه گردید و اطلاعات دموگرافیک بیماران و همچنین شدت ایندوراسیون، اریتم و پوسته ریزی و نهایتاً پاسی اسکور (PASI score) ضایعات بر طبق فرمول زیر:

$$\text{PASI} = 0.1(E_h + I_h + S_h)A_h + 0.2(E_u + I_u + S_u)A_u + 0.3(E_l + I_l + A_l)A_l + 0.4(E_f + I_f + S_f)A_f$$

Where E=erythema, I=indurations, S= scaling, A=area

تعیین و در پرسشنامه ثبت می گردید به این صورت که اریتم، ایندوراسیون و پوسته ریزی بر اساس شدت به چهار درجه (خفیف، متوسط، شدید و بسیار شدید) تقسیم گردید (۷).

طبق فرمول برای خفیف تا بسیار شدید به ترتیب نمره یک تا چهار در نظر گرفته شد. با توجه به این که در تمامی بیماران سطح گرفتاری زیر ۱۰ درصد بود

ضریب آن در فرمول، یک قرار داده شد و بر اساس اعداد بدست آمده از فرمول پاسی اسکور محاسبه گردید. سپس بیماران ۲ بار روزانه به مدت ۳ ماه درمان و پی گیری شدند در پایان ۳ ماه مجدداً پاسی اسکور بیماران اندازه گیری گردید. پاسخ به درمان بر اساس کاهش اسکور پسوریازیس بعد از درمان ارزیابی و همچنین در صورت وجود عارضه در پرسشنامه بیماران ثبت شد. نهایتاً کلیه اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از آزمون t مستقل و آزمون t زوجی برای قبل و بعد از درمان و t مستقل برای بررسی نتایج بین دو گروه تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها:

در گروه آزمون میانگین سن 32 ± 17 و در گروه کنترل 35 ± 14 سال بود ($P > 0.05$). گروه آزمون شامل

۱۷ نفر ($56/7\%$) مرد و ۱۳ نفر ($43/3\%$) زن و گروه کنترل ۱۴ نفر ($46/7\%$) مرد و ۱۶ نفر ($63/3\%$) زن بودند ($P > 0.05$).

میانگین شدت ایندوراسیون، اریتم، پوسته ریزی و پاسی اسکور قبل از درمان بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. میانگین شدت ایندوراسیون، اریتم، پوسته ریزی و پاسی اسکور قبل و بعد از درمان در گروه آزمون معنی دار بود ($P < 0.01$). ولی در گروه کنترل این تغییرات معنی دار نبود. میانگین اختلاف متغیرهای بررسی شده در گروه آزمون به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود ($P < 0.01$) (جدول شماره ۱).

درصد کاهش میانگین اسکور در گروه آزمون $70/5$ درصد و در گروه کنترل $9/3$ درصد بود. در پایان مطالعه در گروه آزمون ۵ بیمار از نظر ضایعات پاک شده بودند.

جدول شماره ۱: میانگین متغیرهای مورد بررسی در دو گروه قبل و پس از درمان

گروه	آزمون		کنترل		متغیر
	قبل از درمان	بعد از درمان	قبل از درمان	بعد از درمان	
ایندوراسیون	$2/5 \pm 0/9$	$0/8 \pm 0/8$	$1/7 \pm 1$	$2/7 \pm 1$	
اریتم	$2/4 \pm 1/1$	$0/9 \pm 0/7$	$1/5 \pm 1$	$2/2 \pm 1$	
پوسته ریزی	$2/9 \pm 0/7$	$0/4 \pm 0/8$	$2/4 \pm 0/9$	2 ± 1	
پاسی اسکور	$3/4 \pm 1/8$	$0/9 \pm 1/3$	$2/4 \pm 2$	$3/9 \pm 2/5$	

$P > 0.05$ بین دو گروه قبل از درمان و در گروه شاهد قبل و پس از درمان در همه متغیرها، $P < 0.01$ بین دو گروه پس از درمان، میانگین اختلاف های دو گروه و در گروه آزمون قبل و پس از درمان در همه متغیرها، گروه آزمون: تحت درمان با پیریتیون زینک در پایه نرم کننده به مدت ۳ ماه، گروه کنترل: درمان فقط با نرم کننده به مدت ۳ ماه، داده ها به صورت "انحراف معیار \pm میانگین" می باشد.

بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد که درمان با فرمولاسیون موضعی حاوی پیریتیون زینک موثرتر از درمان با نرم کننده به تنهایی بوده و همچنین شدت ایندوراسیون، اریتم و پوسته ریزی قبل و بعد از درمان در گروه آزمون بطور معنی دار کاهش یافت. همچنین

اختلاف پاسی - اسکور در پایان مطالعه بطور معنی دار در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل کاهش داشت. از طرفی در هر دو گروه درمانی هیچگونه عارضه ای در رابطه با استفاده از دارو طی درمان مشاهده نگردید. پیریتیون زینک یکی از درمان های اصلی شوره

سر و درماتیت سبوره ئیک بوده (۸) که مکانیسم دقیق آن نامشخص می باشد و ممکن است به علت خاصیت ضد پرولیفراتیو بودن آن از طریق اثر ضد مخمری، آنتی سپتیک بودن و همچنین کراتولیتیک بودن آن باشد (۹، ۱۰، ۱۱). عمل ضد پرولیفراتیو بودن پیریتینون زینک ناشی از تنظیم کار فاکتورهای دخیل در نسخه برداری DNA از طریق اتصال به ناحیه Zine finger آنها می باشد (۱۲، ۱۳). همچنین ثابت شده است که بسیاری از آنزیم ها نیاز به باند شدن به یون های فلزی دارند شاید یکی از این آنزیم ها یا فاکتورهای نسخه برداری نقشی را در تنظیم پرولیفراسیون سلولی بازی کنند. همچنین بخوبی مشخص شده است که کاهش روی باعث ایجاد بیماری اکرودرماتیتیس آنروپاتیکا می شود که در این بیماری ضایعات پسوریازیس فرم ایجاد می شود (۱۴). شاید فرم فعال شده پیریتینون زینک با ایجاد یک سطح فیزیولوژیکی روی در سلول های هدف شامل سلول های اپیدرمال باعث تنظیم پرولیفراسیون سلولی بشود. از طرفی چون نرم کننده ها خود از درمان های پسوریازیس می باشند ترکیب پیریتینون زینک در یک پایه نرم کننده می تواند اثرات اضافی هم داشته باشد. در مطالعه گذشته که روی یک مورد فرد مبتلا به پلاک پسوریازیس انجام شده است، پیریتینون زینک

در پایه ایزوپروپیل میرستات بصورت یک آتروسول تهیه و بکار برده شده و اثرات آن خوب و بدون عارضه گزارش گردیده است (۱). در این مطالعه همچنین نتایج گزارش شده اثرات مثبت و قابل قبول ترکیب پیریتینون زینک را در پایه نرم کننده اثبات کرد و در پنج بیمار ضایعات بطور کلی بهبود یافتند و پاسی اسکور آنها به صفر رسید. عارضه ای بدنال مصرف دارو مشاهده نشد و رضایتمندی بیمار از نحوه مصرف و نوع دارو خوب بود.

با توجه به نتایج این مطالعه پیریتینون زینک موضعی به عنوان یک درمان موضعی موثر و بدون عارضه در پلاک های پسوریازیس پیشنهاد می شود.

نتیجه گیری:

فرمولاسیون موضعی پیریتینون زینک در پایه نرم کننده می تواند به عنوان یک درمان موضعی و موثر در پسوریازیس بکار رود.

تشکر و قدردانی:

این طرح با حمایت مالی مرکز تحقیقات بیماریهای پوستی و سالک انجام شده و بدینوسیله از تمامی همکاران این مرکز که ما را در انجام این طرح یاری کردند تشکر و قدردانی می نمایم.

منابع:

1. Crutchfield CE, Lewis EJ, Zelickson BD. The highly effective use of topical zinc pyrithione in the treatment of psoriasis: a case report. *Dermatol Online J.* 1997; 3(1): 3-8.
2. Leboit PH, Wintroub B, Robinson J, Arandt K, Dover JS. *Coetaneous medicine and surgery.* Philadelphia: Saunders Co Ltd. 1996; p: 304-16.
3. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. *Rook, Textbook of dermatology.* 6th ed. London: Blackwell. 2000; p: 1391-457.
4. Phillips TJ. Current treatment options in psoriasis. *Hosp Pract (Minneap).* 1996 Apr; 31(4): 155-7, 161-66.
5. Nazario B. Psoriasis treatments: injectable biologics. [Monograph on the internet, Cited 2008 May 05]. available from <http://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/psoriasis-treatment-8/injectables.s>

6. AL-Adham D, Charlton A, Collier A. Pyrithione biocide interactions with bacterial phospholipid head groups. *J Appl Microbiol*. 1998; 85: 141-6.
7. Louden BA, Pearce DJ, Lang W, Feldman SR. A Simplified Psoriasis Area Severity Index (SPASI) for rating psoriasis severity in clinic patients. *Dermatol Online J*. 2004 Oct; 10(2): 7-10.
8. Marks R, Pearse AD, Walker AP. The effects of a shampoo containing zinc pyrithione on the control of dandruff. *Br J Dermatol*. 1985 Apr; 112(4): 415-22.
9. Gupta AK, Madzia SE, Batra R. Etiology and management of seborrheic dermatitis. *Dermatology*. 2004; 208: 89-93.
10. McGrath J, Murphy GM. The control of seborrheic dermatitis and dandruff by antipityrosporal drugs. *Drugs*. 1991 Feb; 41(2): 178-84.
11. Guthery E, Seal LA, Anderson EL. Zinc pyrithione in alcohol-based products for skin antisepsis: persistence of antimicrobial effects. *Am J Infect Control*. 2005 Feb; 33(1): 15-22.
12. Bernstein BE, Hoffman RC, Klevit RE. Sequence-specific DNA recognition by Cys2, His2 zinc fingers. *Ann N Y Acad Sci*. 1994 Jul; 726: 92-102.
13. Rhodes D, Klug A. Zinc fingers. *Sci Am*. 1993 Feb; 268(2): 56-9, 62-5.
14. Ozturkcan S, İçagasioglu D, Akyol M, Cevit O. A case of acrodermatitis enteropathica. *J Dermatol*. 2000 Jul; 27(7): 475-7.

Received: 4/Nov/2008

Accepted: 31/Jan/2009

The effect of pyrithione zinc in emollient base in the treatment of psoriasis

Sadeghian Gh (MD)^{*1}, Ziaei H (MD)^{**}, Nilforoshzadeh MA (MD)^{***}

Dermatologist, Skin Disease and Leishmaniasis Research Center, Isfahan Univ. of Med. Sci. Isfahan, Iran, **Medical Student, Isfahan Univ. of Med. Sci. Isfahan, Iran, *Associate professor, Dermatology Dept & Skin Disease Leishmaniasis Research Center, Isfahan, Iran.*

Background and aim: Psoriasis is a chronic common condition of the skin that is still resistant to many therapies. The goal of this study was to evaluate the effect of pyrithione zinc in emollient base and comparing with the effect of emollient alone in the treatment of psoriasis.

Methods: This randomized double blind clinical trial study was performed on psoriasis patients involved less than 10% of body skin areas. Patients were randomly allocated to one of two treatment groups. Group A was treated with topical emollient cream containing 0.25% pyrithione zinc and group B was treated with topical emollient cream alone twice per day for 3 months. Severity of induration, erythema, and scaling were assessed based on the psoriasis Area Severity Index (PASI) score. Data obtained from both groups were analyzed using student-t test and paired-t test.

Results: From the total number of participants, 30 patients in group A and 30 patients in group B completed the study. The mean PASI score in group A before and after treatment were 3.4 ± 1.8 and 0.9 ± 1.3 , respectively ($P < 0.01$). The mean PASI score in group B before and after treatment were 4.3 ± 2 and 3.9 ± 1.3 , respectively ($P > 0.05$). Mean PASI score reduction was 2.4 ± 2 in group A and 0.4 ± 0.1 in group B ($P < 0.01$). The percent of decrease in mean PASI score was 70.5% in group A and 9.3% in group B.

Conclusion: Topical formulation of pyrithione zinc in an emollient base can be used as a safe and effective treatment for psoriasis.

Keywords: Emollient, Psoriasis, Pyrithione zinc.

¹ **Corresponding author:**
Skin Disease and
Leishmaniasis Research
Center, Khorram St. Isfahan,
Iran.
Tel:
0311-3373736
E-mail: